

最新の放射線治療: イメージガイド放射線治療 : イメージガイド強度変調照射法と定位照射法

著者	高井 良尋
雑誌名	東北大学医学部保健学科紀要
巻	16
号	1
ページ	9-17
発行年	2007-01-31
URL	http://hdl.handle.net/10097/40467

最新の放射線治療：イメージガイド放射線治療 —— イメージガイド強度変調照射法と定位照射法 ——

高井良尋

東北大学医学部保健学科 放射線技術科学専攻放射線医療技術学講座

Recent Development of Radiotherapy ; Image-Guided Radiotherapy (IGRT) —— Image-guided Intensity Modulated Radiotherapy and Image-guided Stereotactic Radiotherapy ——

Yoshihiro TAKAI

Department of Radiological Technology, School of Health Sciences, Tohoku University

Key words: Image-guided radiotherapy, Intensity modulated radiotherapy, Stereotactic radiotherapy,
Early stage lung cancer, Prostate cancer

In radiotherapy, spatio-temporal instability of target and normal structure and/or geometric uncertainty of patient setup are one of reasons for treatment failure. Especially, in sophisticated radiotherapy such as intensity-modulated radiotherapy and stereotactic radiotherapy, the devices and methods of increasing the precision and accuracy are needed. Image-guidance for radiotherapy is devised to i) reduce the difference between the predicted and measured position for setup of the patients (to reduce interfractional error), ii) monitor and correct intrafractional error caused mainly from the internal motion of tumor and normal tissue, and iii) real-time tumor/marker tracking. By the introduction of image-guided radiotherapy (IGRT), the safety margin can be reduced, and therefore dose escalation can be implemented safely.

はじめに

放射線治療においては、ターゲットである腫瘍とそれを取り囲む正常組織の時間的・空間的不安定性が治療失敗の大きな原因となる。特に、定位放射線治療や強度変調放射線治療などの最新の放射線治療技術を用いるときには、極めて高度な位置精度が要求される。そのためには、従来の放射線治療の時に使用していたポータルフィルムを用

いた週1回や照射開始時のみの位置確認法では対応できず、毎日の患者セットアップや臓器の動きをモニターしながら照射野の位置補正ができるような、何らかの画像装置が必要である。その画像を参考にすることにより、患者セットアップエラーの補正や照射中の臓器移動への対応が可能となり超高精度の放射線治療が安全に施行できるようになっている。近年このような放射線治療を総称してイメージガイド放射線治療 (Image-Guid-

ed Radiotherapy : IGRT) と呼ぶ。

I. イメージガイド放射線治療 (Image-Guided Radiotherapy : IGRT)

1) IGRT のモダリティ

近年、IGRT 用に多くの画像取得装置が開発されている。最も汎用されている装置が電子ポータルイメージ装置 (electric portal imaging device : EPID) と呼ばれ、これは照射野確認を film の代わりにアモルファスシリコンの X 線センサーフラットパネルで行うもので、実際の照射野を毎日モニター上で確認できる。

X 線透視装置を治療室に設置したりやライナックガントリに直接搭載して腫瘍の位置や、腫瘍内に植え込んだメタルマーカの位置を確認しながら照射する装置も開発されている¹⁾²⁾。筆者らは、2 台の X 線透視装置をガントリに取り付け、腫瘍内に植え込んだ金マーカの位置座標をリアルタイムで計測できる装置を開発し実際の患者セットアップに使用している³⁾。ガントリに搭載した kV-X 線透視装置を用いての CT (Cone-beam CT : コーンビーム CT)⁴⁾ や、MV の高エネルギー治療用ビームを用いた MV-CT のシステムなども開発され⁵⁾、頭頸部の位置確認 (kV コーンビーム CT) や肺癌の定位照射などに応用している。また、放射線治療室に CT と X 線シミュレータを設置し、同じ治療用テーブルに乗せた患者に対し透視、CT を施行し、腫瘍の位置確認を照射直前に行った後に、実際の放射線治療を行う FOCAL (Fusion of CT and Linac) システムなども開発され多くの肺癌や肝臓癌の定位照射に応用され良好な治療成績が報告されている⁶⁾。

2) IGRT の意義

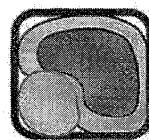
放射線治療の失敗 (局所制御失敗) は、患者のセットアップエラーやターゲットの照射中の動き、正常組織の耐容線量に制限される故のターゲットに対する線量不足などが大きな原因である。局所制御率をあげるためには線量増加が必要であるが、線量増加を行っても正常組織の障害発生率を有意に増加させてはいけなない。IGRT の導入によって、同期 (gating) や追跡 (tracking) 照

射などのダイナミックターゲティングが可能となり、標的位置の不確実性をカバーするためのマージン (PTV (Planning Target Volume) マージン) を極力小さくできるようになり、障害を増加させることなく、線量増加が可能となる。

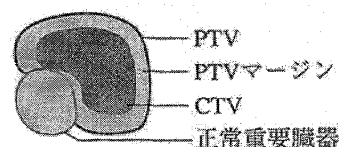
3) ダイナミックターゲティング

図 1 に通常の 4 門照射、ダイナミックターゲティングを用いない場合と、用いた場合の 3 次元原体照射や強度変調照射における計画標的容積 (PTV : Planning Target Volume) の設定範囲を示す。ダイナミックターゲティングを用いると当然のことながら PTV マージンを減少させることができ PTV 内に含まれる正常組織の容積を極めて少なくできる。このようなダイナミックターゲティングを行うための装置として、上記の種々の装置が開発されているが、図 2 に筆者らの開発したライナックガントリに 2 台の X 線透視装置を搭載した装置を示す。また、我々は腫瘍内に植え込んだ金マーカをリアルタイムに追跡するソフトの開発にも成功しており、その座標位置を

・ 4 門照射法



・ 3 次元原体照射 / IMRT (ダイナミックターゲティング無)



・ 3 次元原体照射 / IMRT (ダイナミックターゲティング有)



(イラスト : Varian 社のご厚意)

図 1. 照射法の違いによる PTV の設定範囲変化

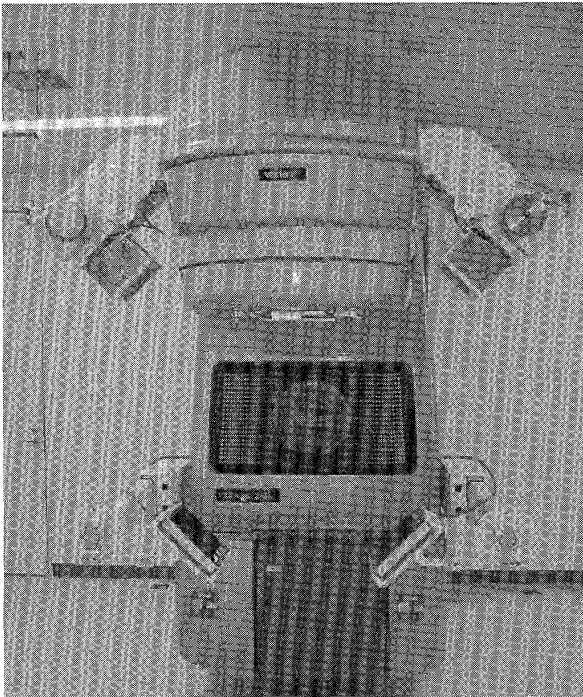


図2. 2台のX線透視装置とアモルファスシリコン性のフラットパネルを搭載した直線加速器透視用X線ビームは直交するように取り付けであり、金マーカーの位置座標がリアルタイムで算出できる

リアルタイムで計算することができ、ゲーティングや追跡照射に応用できる。

II. イメージガイド強度変調照射法（前立腺癌に対する応用）

前立腺癌に対して強度変調照射法（Intensity Modulated Radiotherapy：IMRT）などのような高精度放射線治療を行うにあたって問題となるのは前立腺の動きである。日々の動きは時に1cmを超える。IGRTを用いず、このような大きな動きの標的に照射するには大きなPTVマージンを必要とする。しかしそれでは上述したように十分な線量増加ができず、高率のPSA再発をきたすことになる。

高度の原体照射を可能にするIMRTにおいては日々の位置精度確認、照射中の臓器運動のモニターは特に重要であり、IGRTを併用することによりマージンを減少させ線量増加を可能にすることができる。

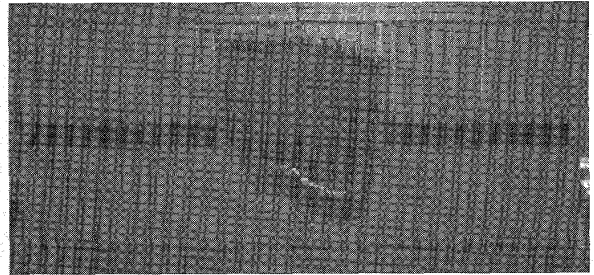


図3. ダイナミック多分割コリメータ（ダイナミックマルチリーフコリメータ）

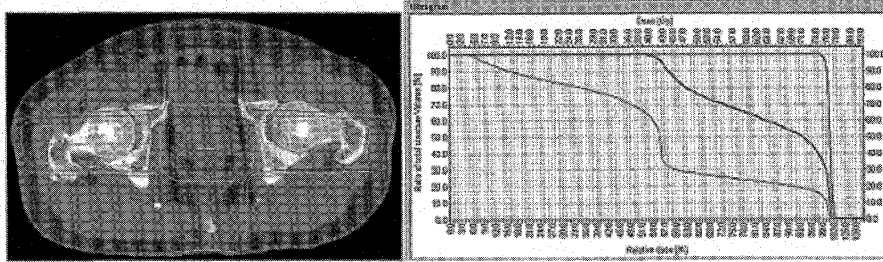
1) マルチリーフコリメータ（multi-leaf collimator：MLC）

ターゲットの形状に合わせた照射野を形成するための装置である。図3に最新のコリメータ（Varian社製）を示す。これはアイソセンタ位置で5mm厚のリーフ（タングステン合金の板）120対よりなるもので、頭頸部の小さな照射野から体幹部の大照射野までターゲット形状を高い精度でカバーできる。このリーフ1枚ずつに小さなモータが付いており、コンピュータ制御で動かしながら照射することができるようになっており（dynamic MLC：dMLC）、下記のIMRTに応用される。

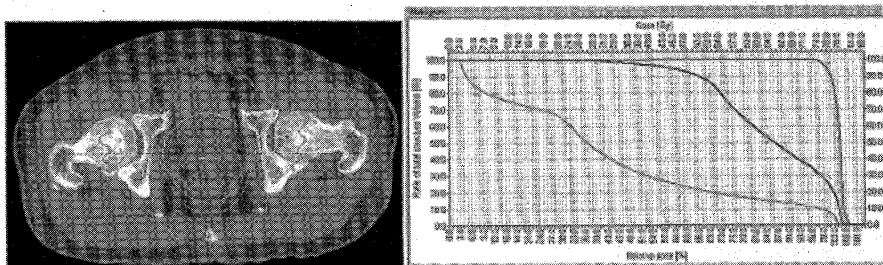
2) 強度変調照射法（Intensity Modulated Radiotherapy：IMRT）

IMRTとは、すべての方向からの照射野において、照射線量に強弱をつけ（強度変調）、ターゲットの3次的形状に対する線量集中度を格段に高め、従来の方法では構成不可能であった任意の線量分布を得るための方法である。強度変調ビームを作るためにはいくつかの方法があるが、代表的なものに固定ビームを用いた分段的多段絞りIMRT（SMLC-IMRT：Segmental multileaf collimator-IMRT）（step and shoot法）と運動ビームを用いた動的多段絞りIMRT（DMLC-IMRT：Dynamic multileaf collimator-IMRT）（sliding window法）と呼ばれる方法がある。前者は、1つの入射方向からの照射を、マルチリーフコリメータを用いて作成された多数の小さなセグメントによって行い、それらのビームセグメントを加算することにより強度変調を行う方法で、後者

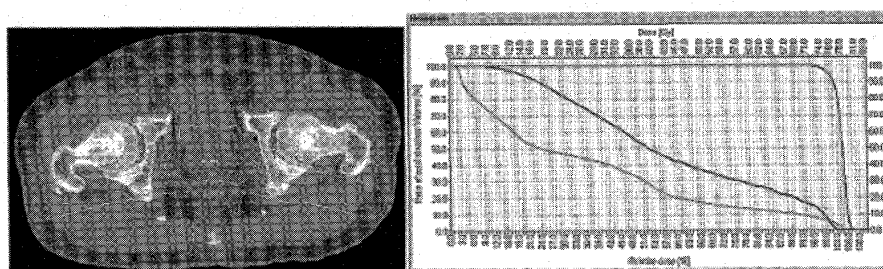
a. 4門照射



b. 原体照射



c. 強度変調照射法



右—前立腺, 中—直腸, 左—膀胱のDVH。DVHとは放射線量(横軸)とターゲットや正常組織の体積(縦軸)の関係を示したものである。強度変調照射法において、直腸と膀胱に対する線量が著しく減少しているのが判る。

図4. 4門照射, 原体照射, 強度変調照射の線量分布と線量-容積ヒストグラム (DVH)

はビームをオンにしたままで、MLCを連続的に動かす(dynamic MLC法)ことによって、任意のビーム強度を得る方法である。図4a, b, cにIMRTと従来の4門照射や3次元原体照射の線量分布とDose-Volume Histogram (DVH)を示す。ターゲットに同じ線量を照射した場合、直腸線量を著しく減少させることができる。

3) 線量増加と治癒率, 障害発生率

米国を中心とする数施設からの線量増加試験の結果から、高線量群では外科手術と同等の結果が得られることが示唆されている。IMRTを用いることにより、81 Gy~86.4 Gyまでの高度な線量増加を行った772例でも、grade 2以上の消化器系

(直腸) 障害発生率は、急性期, 晩期でそれぞれ4.5%, 2%と極めて低く抑えることが出来、かつ前立腺特異抗原(PSA)無再発生存率が高度悪性群($PSA \leq 10$, T1c-2a, $GS \leq 6$ のうち2つ以上を満たさない)でも81%であったと最近Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)より報告された(図5)⁷⁾。しかし、尿路系の障害は、grade 2以上の晩期障害が15%以上であることも同時に報告されている。東北大学放射線治療科でも中等度~高度悪性群に対し、現在日本では最大の線量である80 Gy/40回の高線量による治療を行っているが、尿道の晩期障害発生率を上昇させないため尿道周囲の線量を5%減量する治療を

行っている。このように IMRT を用いることにより腫瘍体積の一部の線量を下げたり、上げたりする事も可能である。この手法を dose-painting 法と呼ぶ。現在までに、80 Gy で治療を行った前立腺癌患者は 67 例で、前立腺全体に 80 Gy を照射した症例が 24 例、dose-painting 法を用いて尿道周囲の線量を減じた症例が 43 例である。Grade 2 以上の急性障害の発生率は前者が 46% (11/24)、後者が 28% (12/43) ($p=0.06$) であり、dose-painting

法を用いることにより尿路系障害を減らすことが可能である。図 6 に dose-painting 法で尿道周囲の線量を減じた線量分布を示す。

III. 早期肺癌に対する定位照射治療

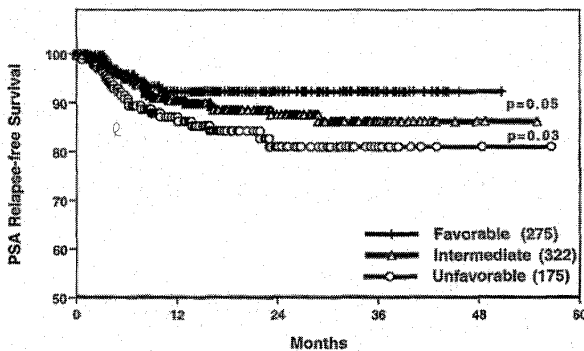
1) 定位照射法とは

定位照射法とは、頭蓋内小病変に対しては 2 mm、体幹部腫瘍に対しては 5 mm 以内の高い位置精度で高線量の放射線を局所に集中させることによって、腫瘍の局所制御率の向上を図るとともに、合併症の軽減をはかる照射法である。

ガンマナイフ照射装置によって、頭蓋内病変に対して行われた治療が始めであるが、1980 年代には直線加速器でも、頭蓋内腫瘍に対し定位放射線照射が可能となり、1990 年後半には直線加速器を用いた体幹部腫瘍に対する定位照射の研究が行われるようになった。直線加速器による定位照射では、X 線を円筒型コリメータやマルチリーフコリメータで細いビームに絞り、3 次元的な多軌道や固定多門で照射を行う。1 回で照射する定位照射を stereotactic radiosurgery: SRS (定位手術的照射)、少分割で照射する方法を stereotactic radiotherapy: SRT (定位放射線治療) と呼ぶ。

2) 定位照射の方法

定位照射を行うためには、患者の固定法を含めた



Favorable: (T1-T2, GS \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml), Intermediate (1 因子が前記基準値以上), unfavorable (2 因子以上が基準値以上)。Unfavorable 群でも 80% を超える。(81 Gy: 698 例, 86.4 Gy: 74 例) (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 文献 7 より)

図 5. 高線量強度変調放射線療法による治療成績 (生化学的無病生存率)

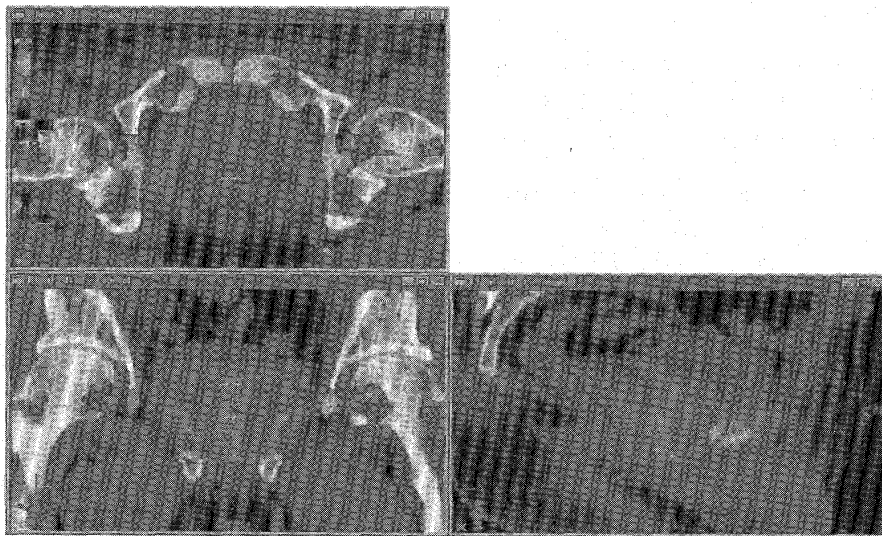


図 6. 前立腺癌 全周 6 方向照射による IMRT
尿道周囲の線量を dose-painting 法により 5% 減じている。

精度の確保、照射野の確認が必要不可欠である。

① 患者の固定

肺癌の定位照射を行う場合は通常、体幹部定位照射用ボディフレームやそれぞれの施設で開発された固定具が用いられる。我々は、Immobilization system として微小発泡スチロール粒入り吸引式固定バッグ（商品名 Vac-Lok: Med-Tec 社製あるいはエスフォーム吸引式固定バッグ: エンジニアリングシステム社製）を用いて患者固定を行っている⁸⁾。

② 照射野確認

一回大線量を用いる体幹部の定位照射では、どのような固定具を用いていようと、照射直前に毎回必ず照射野の確認を行わなければならない。照射装置による照準写真が基本であるが、前述したように、透視や CT など実際の照射位置で、装置によってはリアルタイムで照射野の確認が行える種々の装置が開発されており、確実に 5 mm 以内の位置精度を保持することが出来る。

3) 肺癌における定位照射法の適応

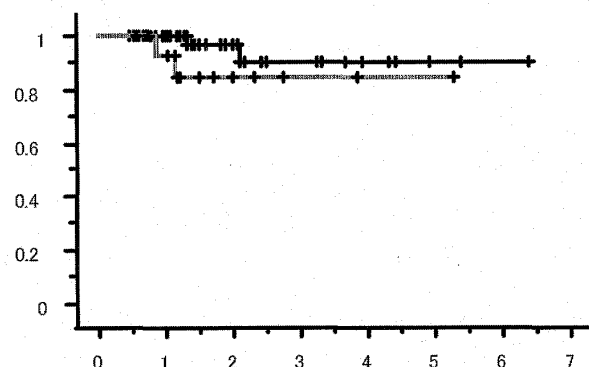
定位照射法では、小さな体積の腫瘍に線量を集中させて局所治癒率を向上させることを目的としており、肺門リンパ節や縦隔リンパ節を治療範囲に含めない。従って、リンパ節転移や遠隔転移のない単発性腫瘍の症例で、腫瘍径は最大腫瘍径 4 cm までを適応としている。

① 局所制御および予後

現在までに報告された、I 期非小細胞肺癌（原則として最大腫瘍径は 4 cm）に対する定位放射線治療の単施設からの主な治療成績を表 1 に示す。局所制御率は 88%-96% と高率である。Uematsu

ら⁹⁾（防衛医大）、Nagata ら¹⁰⁾（京大）が行った定位放射線治療後の I 期非小細胞肺癌の 3 年全生存率は 86%, 79%, 防衛医大の 5 年全生存率では 55%, 手術拒否例に限れば 3 年, 5 年生存率がそれぞれ 86%, 77% で、手術成績と遜色ない成績を報告している。東北大学の症例は他病死例が多施設より多く、全生存率では 4 年で 66% でやや不良であったが、原病生存率では T1 症例で 86% と良好であった¹¹⁾。

表 2 に日本の 13 施設で行われた全 245 症例の集計データを示す（2003 年；45 回米国放射線腫瘍学会で発表：Onishi H¹²⁾）。内訳は、手術不能例 158 例、手術拒否例 87 例である（文献 12 の抄録症例数より 4 例増）。線量、分割法は各施設大きく異なっているが、生物学的等価線量（biologically



病期 IA (n=47) —

病期 IB (n=17) ...

図 7. 手術可能（拒否）例に対し生物学的等価線量 100 Gy 以上照射された症例の全生存率曲線（文献 12 より）

表 1. I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線療法治療成績

報告者	症例数	照射線量 (Gy)	一回線量	照射日数	生物学的等効果線量 (Gy)	他病死 (%)	局所制御率 (%)	全生存率 (%)		原病生存率 (%)	
								3 年	5 年	3 年	5 年
Uematsu (9)	50	62.5	12.5	5	140	11	94(47/50)	66	55	88	81
	29 (手術拒否例)							86	77	NA*	
Nagata (10)	31	48	12	12	106	3	94	79		NA	
Takai (11)	24	45-60	7.5-15	5-12	112.5	17	88 (T1:94)	63 (4 年)	7	8 (4 年) (T1:86)	

* 1 NA: not available

表 2. 日本での多施設間研究症例 (13 施設)

・患者背景			
症例数	245		
年齢	32-95 (median 76)		
組織	110 (扁平上皮), 109 (腺) 26 (他)		
病期	155 (IA), 90 (IB)		
腫瘍径	7-58 (median 28) mm		
手術可否	158 (不可), 87 (可)		
・治療プロトコール			
一回線量	3-35 Gy		
総線量	20-69 Gy		
照射回数	1-25		
生物学的等価線量	57-180 Gy		
	<100 Gy (72), 100 Gy ≤ (173)		
・再発形式	全症例 (245)	IA	IB
局所再発	33 (13.5%)	9.7%	20.0%
所属リンパ節再発	20 (8.2%)	7.7%	8.9%
遠隔転移	36 (14.7%)	14.8%	14.4%

Onishi (文献 12) より改写

Onishi (文献 12) より改写

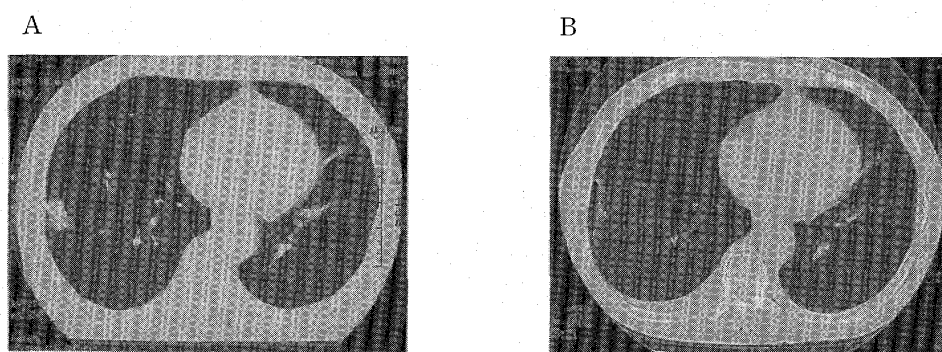


図 8. 69 歳 男性, 肺野型 T2N0M0 肺癌 (扁平上皮癌)。定位照射 (60 Gy/8 fr/12 days) 前後の CT 像

equivalent dose: BED) では 100 Gy 未満 72 例, 100 Gy 以上 173 例である。局所再発率は IA, IB でそれぞれ, 7.9%, 20% であったが, BED 100 Gy 以上の症例に限ると, IA, IB でそれぞれ 7.1%, 9.8% であり, 90% 以上の局所制御率が得られて

いる (表 2)。図 8 に, 手術拒否例に対し, BED 100 Gy 以上を照射した IA, IB の全生存率曲線を示す。IA, IB でそれぞれ 90%, 84% であった。日本肺癌学会と日本呼吸器外科学会による 1994 年に切除された 7,168 例の集積調査では, 臨床病期 IA

期の5年生存率が71.5%であるので、定位照射の長期予後としては、手術と同等かそれ以上と言えよう。

② 放射線肺臓炎

全245例のNCI-CTCによるLung ToxicityはGrade 0, 1, 2, 3, 4がそれぞれ32.8%, 59.6%, 4.1%, 1.2%, 1.2%であり、ステロイド投与等何らかの治療が必要であった症例は7%のみであった。当科の症例でも24例中、図9のようなCT上のわずかな陰影を放射線肺炎とすればすべての症例で放射線肺炎の発症を認めたが症候性（NCI-CTC grade 2）であった症例は一例のみであった。定位照射を開始してから最初原発性肺癌、転移性肺癌あわせて64部位での観察では、63部位でCT上、放射線肺炎の発症を認めた。しかし、3例のみが症候性で、咳、軽度の発熱を認めた。1例のみ1週間の入院を要し、2例は外来でのステロイド投与で軽快した。極めて安全な治療法であると言える¹¹⁾。

おわりに

最近の放射線治療は3次元治療計画装置、ダイナミックマルチリーフコリメータ、イメージガイド装置などの導入により、正常組織の障害を極力低減させながら、腫瘍に対する線量増加が可能となっている。早期肺癌、前立腺癌、頭頸部癌などは従来放射線治療成績より明らかに向上しており、手術に匹敵するものとなっている。また、この総説では触れなかったが、抗癌剤と放射線治療を併用すること（chemoradiation therapy）により治療成績が向上することは周知のことである。食道癌ではこの併用療法で手術と同等の成績が得られることが判りつつある。日本では放射線治療を受けるがん患者の割合は全がん患者の25%程度であり、米国の半分以下（米国は60%）である。より多くのがん患者が機能温存の可能な放射線治療でQOLの高い状態で治癒されることを祈りつつ、保健学科紀要への総説とする。

文 献

- 1) Takai, Y., Mitsuya, M., Nemoto, K., Ogawa, Y., Matsushita, H., Yamada, S., Mostafavi, H., Marc, M., Jeung, S., Manfield, S.: Development of a new linear accelerator mounted with dual X-ray fluoroscopy using amorphous silicon flat panel X-ray sensors to detect a gold seed in a tumor at real treatment position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **51**(Supplement), 381, 2001
- 2) Shirato, H., Shimizu, S., Kunieda, T., Kitamura, K., van Herk, M., Kagei, K., Nishioka, T., Hashimoto, S., Fujita, K., Aoyama, H., Tsuchiya, K., Kudo, K., Miyasaka, K.: Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**, 1187-1195, 2000
- 3) Takai, Y., Mitsuya, M., Nemoto, K., Ogawa, Y., Ariga, H., Takeda, K., Takahashi, C., Yamada, S., Mostafavi, H., Marc, M., Antwerp, C.V., Mansfield, S.: Development of real-time tumor tracking system with dMLC using dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **54**(Supplement), 193-194, 2002
- 4) Jaffray, D.A., Siewerdsen, J.H., Wong, J.W.: Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **53**, 1337-1349, 2002
- 5) Nakagawa, K., Aoki, Y., Tago, M., Terahara, A., Ohtomo, K.: Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**, 449-457, 2000
- 6) Uematsu, M., Shioda, A., Suda, A., Tahara, K., Kojima, T., Hama, Y., Kono, M., Wong, J.R., Fukui, T., Kusano, S.: Intrafractional tumor position stability during computed tomography (CT)-guided frameless stereotactic radiation therapy for lung or liver cancers with a fusion of CT and linear accelerator (FOCAL) unit. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**, 443-448,

2000

- 7) Zelefsky, M.J., Fuks, Z., Hunt, M., Yamada, Y., Marion, C., Ling, C.C., Amols, H., Venkatraman, E.S., Leibel, S.A.: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **53**, 1111-1116, 2002
- 8) 高井良尋, 三津谷正俊, 根本建二, 小川芳弘, 角藤芳久, 松下晴雄, 武田 賢, 高橋ちあき, 山田章吾: 体幹部小病巣に対するボディフレームレス簡易定位照射法. *日医放会誌* **61**, 403-407, 2001
- 9) Uematsu, M., Shioda, A., Suda, A., Fukui, T., Ozeki, Y., Hama, Y., Wong, J.R., Kusano, S.: Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **51**, 666-670, 2001
- 10) Nagata, Y., Negoro, Y., Aoki, T., Mizowaki, T., Takayama, K., Kokubo, M., Araki, N., Mitsumori, M., Sasai, K., Shibamoto, Y., Koga, S., Yano, S., Hiraoka, M.: Clinical outcomes of 3d conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **52**, 1041-1046, 2002
- 11) 高井良尋, 山田章吾, 和田 仁: 定位照射療法, 先端医療シリーズ 26・呼吸器外科の最新医療, 先端医療技術研究所, p 159-165, 2004
- 12) Onishi, H., Nagata, Y., Shirato, H., Nagata, Y., Hiraoka, M., Gomi, K., Yamashita, T., Niibe, Y., Karasawa, K., Hayakawa, K., Takai, Y., Kimura, T., Hirokawa, Y., Takeda, A., Ouchi, A., Hareyama, M., Kokubo, M., Hara, R., Itami, J., Yamada, K.: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for patients with stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 241 cases of a Japanese multi-institutional study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **57**(2 Suppl), S142 (45th annual meeting of ASTRO), 2003